

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE

N^o

23

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

David ANGELICI

Né le 22 septembre 1904, à Marseille (Bouches-du-Rhône)
Ancien externe des Hôpitaux de Paris

3

Sur l'Étiologie

des

Ictères de la Chimiothérapie

Président : M. CARNOT, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1936

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

David ANGELICI

Né le 22 septembre 1904, à Marseille (Bouches-du-Rhône)
Ancien externe des Hôpitaux de Paris

Sur l'Étiologie

des

Ictères de la Chimiothérapie

Président : M. CARNOT, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1936

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE
Physiologie	Léon BINE ¹ .
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	R. DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	N...
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGEANT.
Clinique de la tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.
	MOCQUOT.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BÉNARD (H.) .. Pathologie médicale.
 BERNARD (E.).. Pathologie médicale.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 FIALLIARD Parasitologie.
 FOSTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES.. Pathologie
 chirurgicale.
 FAYET Physiologie.
 FIROUD Histologie.
 FAGUENAU ... Pathologie médicale.
 FIALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 FAZARD Pharmacologie.
 FUGUENIN Anatomie pathologique.
 FOANNON Hygiène.
 FABBÉ (Henri).. Chimie biologique.
 FACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOUL .. Obstétrique.
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY.... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIEVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RICHTER Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÈNEQUE Pathologie chirurgicale.
 TROISIÈRE Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.
 Justin BESANÇON. Hydrologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

LGLAVE Pathologie chirurgicale.
 LUSQUET Pharmacologie.
 HAILLEY-BERT., Physiologie.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ABRAMI.	} Clinique médicale.	BASSET.	} Clinique chirurgicale.
ALAJOUANINE.		BROCQ.	
AUBERTIN.		CADENAT.	
BRULÉ.		GATELLIER.	
CHABROL.		HEITZ-BOYER.	
CHIRAY.		MOURE.	
DONZELOT.		QUÉNU.	
DUVOIR.		SCHWARTZ.	
LIAN.		VELTER.	
VALLERY-RADOT (Pasteur).			
SÉZARY.			

MM.	
ÉCALLE.	} Clinique obstétricale.
GUÉNIOT.	
LE LORIER.	
LÉVY-SOLAL.	
METZGER.	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT	agrégé ... Éducation physiqu
LEDOUX-LEBARD	 Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	 Puériculture.
FREY	 Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A MON FRÈRE

A TOUS MES PARENTS, A MES AMIS

A M. LE PROFESSEUR CARNOT

Professeur de Clinique médicale à la Faculté de Médecine de Paris

*Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse,
en hommage de ma très profonde gra-
titude.*

A MON MAITRE

M. LE DOCTEUR TZANCK

Médecin de l'Hôpital Broca

*Qui nous a inspiré ce travail, en
témoignage de respectueux dévoue-
ment et de profonde reconnaissance.*

A MES PREMIERS MAITRES

M. LE PROFESSEUR WIDAL (*in memoriam*)
M. LE PROFESSEUR RATHERY
M. LE PROFESSEUR DELBET
M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LERI (*in memoriam*)
M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CADENAT

A MES MAITRES DANS LES HÔPITAUX

Externat :

M. LE PROFESSEUR LÉON BERNARD (*in memoriam*)
M. LE PROFESSEUR DUJARIER (*in memoriam*)
M. LE DOCTEUR VEAU
M. LE DOCTEUR FLANDIN
M. LE DOCTEUR LEMELAND

A TOUS CEUX QUI ONT CONTRIBUÉ A MON ENSEIGNEMENT

MM. LES DOCTEURS DE GENNES, MAY, BASCH, médecins
des Hôpitaux

MM. LES DOCTEURS GIRODE, LAMY, MARTIN, ROUHIER,
chirurgiens des Hôpitaux

A M. LE DOCTEUR VIVIER

A MM. LES DOCTEURS DELARBRE ET BARANGER

A MM. LES ÉLÈVES INTERNES ET EXTERNES DU SERVICE DE
M. LE DOCTEUR TZANCK

*Qui m'ont apporté leur aide et leur
collaboration.*

Sur l'Étiologie des Ictères de la Chimiothérapie

AVANT-PROPOS

Au cours de l'année 1935, à titre d'élève externe dans le Service du Dr TZANCK, à l'Hôpital Broca, nous avons contribué au dépouillement de plusieurs milliers d'observations.

Ce dépouillement, réalisé avec la collaboration de tous les élèves du Service, donnera lieu à des travaux divers, et inspirera une série de thèses.

Dans celle-ci, nous voulons nous limiter à l'étude surtout objective d'une statistique portant sur 834 cas d'ictères parathérapeutiques relevés au cours de ce travail.

INTRODUCTION

Dès l'utilisation en thérapeutique des arsénobenzènes, les ictères survenant à la suite du traitement de la syphilis semblèrent devoir prendre une importance très grande. Dans les années qui suivirent 1914, certaines statistiques révélèrent que, parmi les syphilitiques traités par les arsenicaux, 10 et même 20 % présentèrent un ictère parathérapeutique.

Les travaux et débats dont ces ictères ont été l'objet sont innombrables et aujourd'hui, bien que l'ictère arsenical soit incomparablement plus rare que par le passé, la question reste encore d'actualité.

Cette question pose en effet une série de problèmes du plus haut intérêt et dont la solution n'apparaît pas de prime abord. Problèmes d'étiologie et de pathogénie, problèmes de thérapeutique et de pronostic.

Il n'est pas dans notre pensée de résoudre des problèmes qui ont suscité une foule de controverses et de publications et qui ont opposé un très grand nombre de cliniciens de tous les pays. Cependant, nous basant sur une statistique de 834 cas d'ictères relevés dans les observations du Dispensaire antivénérien Fracastor de l'Hôpital Broca et survenus chez 12.765 syphilitiques en cours de traitement, nous voulons considérer plusieurs points :

1° D'une part, nous voulons vérifier et soumettre à la critique des chiffres les données élémentaires communément admises à l'heure actuelle, telles que :

- la très grande fréquence des ictères parathérapeutiques dans le passé et leur rareté actuelle ;
- la période de la syphilis ;

— le rôle du médicament ;

— l'âge du malade.

2^o D'autre part, repasser en vue les diverses solutions proposées aux problèmes soulevés par ces ictères et, tout en nous basant sur les faits que nous rapportons, considérer très sommairement les notions qui corroborent ou infirment ces solutions.

Peut-être pourrons-nous ainsi fixer et préciser la proportion des cas se rapportant aux diverses interprétations actuellement soutenues : hépato-rechute, ictère toxique, ictère biotrope, ictère réactionnel et surtout ictère infectieux banal.

Nous verrons ainsi que le problème posé est peut-être moins celui de la chimiothérapie que celui de l'ictère catarrhal lui-même, car rien ne distingue au premier abord ces ictères en apparence spontanés de ceux de la chimiothérapie.

C'est cette donnée que nous espérons établir au cours de cette étude.

RÉSUMÉ HISTORIQUE

L'histoire de l'ictère parathérapeutique est celle de l'ictère arsenical et, pratiquement, leur étude se confond ; aussi est-ce avec l'emploi des arsenicaux en thérapeutique que les premiers ictères parathérapeutiques font leur apparition. Une notion essentielle a d'ailleurs toujours dominé cette question si débattue depuis 25 ans, celle de ses rapports avec le traitement de la syphilis.

C'est donc vers 1910 que plusieurs chercheurs (KLAUSNER, RILLE, PINKUS, WAELSCH) signalent pour la première fois des ictères survenant chez des syphilitiques traités. En 1911, HOFFMANN fait l'autopsie d'un sujet mort d'ictère grave après une série d'injections de salvarsan. RAVAUT et CAIN, la même année, observent plusieurs cas survenus chez des malades soignés par le même produit. L'année 1914 verra deux faits importants. D'une part, les ictères parathérapeutiques subissent une recrudescence ; d'autre part, LUBE signale un cas d'ictère grave chez un sujet non syphilitique au 9^e jour d'un traitement arsenical. Aussi conçoit-on qu'à l'époque personne ne mette en doute l'origine toxique de ces accidents hépatiques et MILIAN, publiant la première étude d'ensemble, présente des conclusions dans ce sens.

La théorie toxique est donc la première en date.

Mais des opinions différentes et qui s'appuient sur des données cliniques surgissent bientôt. RAVAUT en effet montrait par les résultats de la P. L. que les méningo-récidives, si fréquentes à l'époque et d'autant plus intenses que les doses de 606 étaient plus fortes, s'accompagnaient de réactions histologiques dans le L. C.-R., alors qu'un traitement par doses progressives évitait ces accidents. Certains auteurs furent ainsi amenés à faire un parallèle entre ces accidents nerveux et les réactions hépatiques, et

l' « air de famille » de ces manifestations les conduisit à admettre une pathogénie identique. Aussi MILIAN, revenant sur son opinion première (*Bull. de la Soc. fr. de Derm. et Syph.*, 2 juillet 1914), estime que la syphilis est bien à l'origine de ces ictères, les uns devant être considérés comme des réactions d'Herxheimer, les autres comme des hépto-récidives.

Ainsi est née *la théorie syphilitique*.

Mais dès cette époque le même auteur soutient que, dans certains cas, rares il est vrai (2 %), l'ictère peut être dû à des germes latents dont la virulence s'exalte sous l'influence de l'arsenic et provoque une hépatite.

C'est *la théorie biotrope*.

Puis le nombre croissant de ces jaunisses conduit à un retour vers l'hypothèse de toxicité.

En 1919, MILIAN (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôpitaux de Paris*, oct. 1919) présente trois cas d'ictères survenus au cours de traitement par le 914 et défend leur nature syphilitique. Mais SICARD (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôpitaux de Paris*, 30 oct. 1919) persiste à attribuer au médicament la pathogénie de ces ictères. Entre temps, les statistiques accusent l'extrême fréquence de ces ictères, *syphilo-thérapeutiques* pour CHABROL et COURY, et l'incertitude règne toujours sur leur cause exacte.

En 1925, RUGE, avec CHEVALLIER et PAILLARD, soutient que le traitement arsenical agirait surtout en diminuant la résistance de l'organisme vis-à-vis d'un germe encore inconnu.

En 1927, puis en 1928 (*Bull. de la Soc. française de Dermatologie*, 15 décembre 1928), TZANCK propose une nouvelle théorie et admet que l'ictère est consécutif à une réaction d'intolérance du foie vis-à-vis des arsénobenzènes.

C'est *la théorie réactionnelle de l'ictère* que certains auteurs reprendront dans la suite sous le nom d'*allergique*.

En 1928, SÉZARY (*La pratique méd. franç.*, sept. et nov. 1928) reprend l'hypothèse du microbisme latent, soutenue en 1914 par MILIAN, et conclut que la majorité des cas d'ictères relève de cette pathogénie.

Enfin, les années qui suivent voient éclore *les théories mixtes* : parasito-toxique ou parasito-clasique (CHABROL et RAVAUT, thèse de FILLIOL), toxico-allergique de GATÉ et MICHEL (1931).

Aujourd'hui, l'intérêt des ictères parathérapeutiques a perdu son caractère pratique de jadis et reste surtout d'ordre doctrinal, mais l'étude de leur pathogénie implique des problèmes dont l'importance n'a pas besoin d'être soulignée : problèmes du biotropisme et du microbisme latent, problèmes d'anaphylaxie et d'allergie, c'est-à-dire d'intolérance.

ÉTIOLOGIE

Nous avons vu que la question des ictères parathérapeutiques trouve aujourd'hui son intérêt essentiel dans des problèmes surtout théoriques et, en particulier, dans un problème pathogénique sur lequel les auteurs restent partagés.

Notre but est surtout d'établir par des faits et des chiffres dans quelle mesure les différentes hypothèses pathogéniques proposées peuvent faire la preuve des cas pratiques.

Cependant, si plusieurs théories tendent à expliquer cette pathogénie, chacune ne peut, en principe, revendiquer à son actif que certains cas particuliers.

A priori et jusqu'à plus ample informé, nous admettrons donc que l'ictère parathérapeutique peut relever de plusieurs pathogénies, qu'il n'est pas le résultat d'une cause unique et invariable et que des facteurs divers peuvent le provoquer.

Ainsi, à des causes variées correspondraient nécessairement des variétés d'ictères cliniquement identiques, ainsi que nous l'avons vu, mais biologiquement différents.

C'est surtout en partant des circonstances étiologiques que les auteurs ont tenté d'établir la variété et l'origine d'un ictère.

Notre statistique se rapportera donc avant tout à des faits étiologiques. Signalons d'ailleurs que sur ces faits étiologiques mêmes, la plupart des auteurs sont en général d'accord. Notre intention n'est donc pas de les discuter, mais de les préciser.

Marquons dès maintenant la place considérable prise dans cette statistique par l'ictère survenant à la suite du traitement au novar et qui tient, comme l'avaient noté tous les auteurs, à sa très grande fréquence. Notons aussi qu'avec ce dernier, l'ictère parathérapeu-

tique après cyanure est pratiquement le seul que l'on rencontre encore aujourd'hui.

Mais, pour des raisons que nous reverrons plus loin, nous avons également compris dans notre étude les ictères du 606 et des arsenicaux dont l'usage est actuellement abandonné, de même que ceux dus à l'huile grise et au Bi.

C'est en consultant les dossiers de plusieurs milliers de syphilitiques (12.765) traités que nous avons pu rassembler 707 cas après novar et 134 cas survenus après une autre médication.

Les circonstances étiologiques qui ont marqué leur apparition ont donc été étudiés pour chaque drogue et dans l'ordre suivant :

- la dose du médicament injecté,
- le nombre de piqûres,
- le traitement,
- la durée du traitement,
- le délai d'apparition de l'ictère,
- la reprise du traitement,
- la période de la syphilis,
- le Wassermann,
- les années correspondant au maximum de fréquence,
- les mois et l'influence saisonnière,
- l'âge et le sexe du malade.

L'ictère après novar.

De tous les produits utilisés dans le traitement de la syphilis, le novarsénobenzol a sans doute à son actif la majorité des cas d'ictères parathérapeutiques. Nous avons pu en réunir 707. Nous allons étudier les circonstances qui ont marqué leur apparition en commençant par celles tenant au médicament.

Mode d'administration du médicament.

Tout d'abord, la statistique montre que dans la plupart des cas l'ictère survient à la suite de la première série de novar. Cette loi n'a rien d'absolu. Les observations indiquent en effet que dans 8 % des cas le malade avait déjà reçu antérieurement le même médicament et l'avait bien supporté. De même, dans 1,5 % des

cas, le malade avait déjà été traité par une drogue à base d'arsenic autre que le novar.

La dose.

L'influence et l'importance de la dose de novar ont été admises par la plupart des auteurs. Il est généralement reconnu que l'ictère survient surtout après des traitements prolongés et qu'il serait d'autant plus fréquent que la dose serait plus considérable. Une telle notion s'accorderait surtout avec la théorie toxique.

Nous avons donc recherché quelle était la dose moyenne de novar injecté au cours de la série de piqûres responsable et notre étude nous a indiqué que cette dose moyenne est de 4 grammes.

Nous voyons donc déjà que la réaction hépatique apparaît en principe pour une dose que nous ne pouvons considérer comme excessive, puisque la dose totale d'une série pour adulte normal est approximativement de 6 grammes.

L'ictère survenant à la suite d'un traitement au novarsénobenzol n'est donc aucunement la conséquence des traitements prolongés et intenses. Nous pensons que ce chiffre de 4 grammes a déjà une valeur et une signification certaines. Cependant, par souci de précision, nous avons établi les pourcentages respectifs des cas en fonction de la dose de médicament injecté. Nous avons trouvé les chiffres suivants :

— pour les séries (interrompues) inférieures à 1 gr. de novar :

11 % des cas ;

— de 1 à 2 gr. : 5 % ;

— de 2 à 3 gr. : 16 % ;

— de 3 à 4 gr. : 13 % ;

— de 4 à 5 gr. : 10 % ;

— de 5 à 6 gr. : 14 % ;

— de 6 à 7 gr. : 20 % ;

— de 7 à 8 gr. : 11 % ;

— de 8 à 9 gr. : 1 %.

Nous voyons donc que, si la moyenne des doses est de 4 gr., l'ictère peut se produire, pour des doses quelconques, même très faibles, et toujours infimes par rapport aux doses toxiques expéri-

mentalement définies. Signalons d'ailleurs qu'il peut apparaître à la suite d'une injection unique inférieure à 15 centigrammes et sans qu'il s'agisse d'une réaction d'Herxheimer. Nous avons, en effet, relevé 9 cas succédant à une seule injection de novar et apparaissant respectivement 3, 4, 5, 7, 10, 45, 70, 100, 120 jours après la piqûre.

De tels chiffres nous montrent que l'ictère, pour apparaître, n'a pas besoin d'un traitement intense et prolongé ou de doses massives. Et si l'ictère déclenché par une dose très faible a une évolution et un pronostic identiques à celui provoqué par une dose considérable, il semble bien que la dose elle-même n'a qu'un rôle secondaire. Bien que nous n'ayons pu, en effet, rassembler que neuf jaunisses succédant à une injection unique sur un ensemble de 707 cas, il est cependant possible d'admettre que les injections initiales ont ici un rôle décisif. L'ictère parathérapeutique demande presque toujours un certain laps de temps pour se manifester et l'étude de ce délai et des faits que nous venons d'exposer nous autorise à penser que la réaction hépatique est peut-être en puissance dès les premiers jours du traitement. Ce traitement sera même continué, parfois même terminé ; mais entre temps cette réaction, sans se révéler cliniquement, a peut-être déjà acquis une existence virtuelle.

Dans un même ordre d'idées, il ne semble pas que l'ictère apparaisse dès qu'une dose donnée de novar est atteinte à chaque injection. Notre statistique nous a indiqué que la dernière injection précédant cette complication correspondait à une dose moyenne de 0 gr. 50 de novar. Mais l'ictère ne dépend sans doute pas plus de la dose injectée à chaque piqûre que la dose totale de la série. Nous verrons plus loin, en effet, qu'elle est en règle post-thérapeutique et que, fréquemment, le délai d'apparition a été tel que le malade aurait eu largement le temps de recevoir la dose normale d'une série, y compris les injections terminales de 0 gr. 90. Si, dans certains cas, la dose moyenne de 0 gr. 50 n'a pas été dépassée, c'est que, le plus souvent, le médicament a été mal supporté dès les premières piqûres, ainsi qu'en témoignent les incidents variés présentés par ces malades au cours de leur traitement. Nausées, vomissements, céphalée, syncopes, arthralgies, sont sans cesse notés au cours de l'établissement d'une telle sta-

tistique. Au contraire, certains malades traités par les mêmes produits et à des doses supérieures ne présentent pas d'accidents. Cet ensemble de faits paraît également s'opposer à l'idée de toxicité.

Le nombre d'injections.

Si la dose totale de novar injecté au cours de la série responsable est nettement insuffisante, le nombre de piqûres, par contre, est en général normal. Nous avons cherché un chiffre moyen et nous avons constaté que le malade avait reçu en moyenne 9 injections, chiffre d'ailleurs suffisant puisque 6 gr. de novar sont généralement administrés en 9 piqûres. Mais si la dose *moyenne* de médicament injecté à chaque piqûre au cours d'un traitement correct est d'environ 65 cgr. de novar, ici, par contre, nous ne trouvons que 44 cgr., écart qui correspond sensiblement à celui des doses totales.

De même, le rythme des injections ne semble pas jouer un rôle dans la pathogénie.

L'étude des doses nous montre donc, en général, qu'elles ont été inférieures à celles d'un traitement bien supporté.

Retenons surtout que, dans l'ensemble, le novarsénobenzol n'a pu être utilisé aux doses de 90 cgr. parce que mal toléré.

Durée du traitement.

La dose totale de 4 gr. de novar a d'ailleurs été administrée le plus souvent sur un espace de temps trop prolongé. Si l'on admet que le malade a reçu une injection par semaine, il apparaît que la dose moyenne de novar a été de 7 cgr. par jour, chiffre très inférieur aux 15 cgr. qu'un adulte doit supporter quotidiennement. Nous verrons d'ailleurs plus loin que l'ictère survient très fréquemment à une période de la syphilis où le traitement aurait dû être énergique et intense.

Dès à présent, constatons que les chiffres fournis par notre statistique ne semblent pas s'accorder avec l'hypothèse de toxicité. Des doses très au-dessous de la moyenne ne sauraient, par définition, provoquer des accidents d'ordre toxique, et si certains malades ont présenté des réactions, il faut admettre une

hypersensibilité particulière de ces malades et un terrain apte à réagir.

La période du traitement.

Indépendamment du médicament, la période du traitement et son ancienneté devaient être étudiées. Nous avons vu plus haut que, si l'ictère survient très souvent à l'occasion d'une première série, ce fait n'avait rien d'absolu. Dans certains cas, le malade avait déjà reçu auparavant, sans accident, le même traitement et la même drogue. Nous voyons donc, d'une part, que, parmi certains malades traités, les uns ont présenté d'emblée certaines réactions, alors que d'autres malades soumis au même traitement n'en accusaient aucune ; d'autre part, que le produit responsable de l'ictère ne déclenchait ce dernier que dans des conditions n'ayant, chez un même malade, aucun caractère de fixité.

Nous vérifions ainsi que, pour un nombre donné de syphilitiques traités par le même produit et selon des méthodes identiques, seuls certains d'entre eux représentent un terrain apte à réagir.

Il nous restait encore à examiner si le traitement, qu'il s'agisse d'un traitement d'attaque, d'un traitement mineur ou d'entretien, pouvait avoir sous ses différentes formes un rôle plus ou moins déterminant. Nous reviendrons plus loin sur cette question qui, pratiquement, se confond avec l'étude de la période de la syphilis.

La reprise du traitement.

Nous avons signalé que, sur les 707 malades composant notre statistique, environ 10 % avaient déjà reçu sans dommage, à une époque antérieure, un traitement identique à celui responsable de l'hépatite. Il convient donc aussi d'établir si ultérieurement à l'ictère le même médicament pouvait de nouveau être utilisé et dans quelles conditions. MILIAN a montré le premier ce fait très important que le même traitement peut être repris dans la suite sans risque sérieux pour le malade et sans récurrence des accidents hépatiques.

Pour notre part, sur un ensemble de 707 cas d'ictères post-arsénobenzoliques, nous avons bien vérifié que dans 41 % des cas le novar a pu être repris sans aucun inconvénient. Dans 3 % des cas,

le traitement a été repris non avec du novar, mais avec une drogue à base d'arsenic, toujours dans de très bonnes conditions. Nous avons donc au total une proportion de 44 % de malades chez qui la continuation ou la reprise du traitement s'est effectuée sans encombre. Dans 17 % des cas où la reprise du traitement a été tentée, il y a eu apparition consécutive de troubles plus ou moins graves qui ont obligé à suspendre la thérapeutique par l'arsenic.

Si dans 83 % des cas le traitement peut être repris et toléré, un tel pourcentage ôte tout caractère de gravité à cette complication et nous ne pouvons que vérifier l'exactitude du principe établi depuis longtemps par MILIAN. Ajoutons d'ailleurs que si le novar est contre-indiqué, il est évident que rien n'empêche d'utiliser Bi au Hg.

Nous venons de voir que dans 17 % des cas le même produit thérapeutique n'avait pu être repris sans déterminer chez le malade des troubles plus ou moins marqués. Mais cette reprise du traitement a-t-elle été caractérisée par la réapparition des accidents hépatiques ? Y a-t-il des ictères récidivant au traitement ?

L'ictère récidivant existe mais est infiniment rare. Les manifestations réactionnelles qui ont interdit la continuation du même traitement n'ont été, en règle, que des accidents banaux d'intolérance. Nous avons déjà vu quelle est leur nature : nausées, vomissements, arthralgies, syncopes, parfois crises nitritoïdes plus ou moins graves. Dans le cas qui nous occupe, leur intensité a été telle qu'elles ont imposé la cessation de toute thérapeutique par le novar.

Cependant, et dans des cas tout à fait exceptionnels, l'ictère lui-même a pu récidiver à la reprise du traitement. Le deuxième ictère se présente alors sous le même aspect clinique que le premier et suit la même évolution. Parfois aussi il s'agit d'une jaunisse présentant tous les caractères d'une réaction d'Herxheimer récidivant au niveau du foie. Nous en avons trouvé un cas typique.

Enfin, dans certains cas, l'ictère peut récidiver, mais pour une thérapeutique différente. Une première série de novar déclenche une réaction du foie, et plus tard, parfois même très longtemps après, une série de cyanure de Hg verra se produire le même accident. Spécifions d'ailleurs que si l'administration du novar s'effectue sans incident lorsqu'elle est recommencée, le médicament pourra

être injecté aux doses normales et même à doses élevées. En résumé, nous voyons qu'un malade traité par le novar peut présenter un ictère de façon inconstante, non seulement en regard de la dose, mais également dans le cours du traitement. Tel malade qui avait bien supporté une première série de novar avec doses normales, verra une jaunisse apparaître à la deuxième série, parfois à une série plus tardive. Inversement et dans la majorité des cas, un malade présente cette complication dès la première série et ultérieurement le GI_4 ne déterminera plus de réactions.

Tout se passe comme si l'élément responsable, la cause essentielle des accidents, résidait non seulement dans le produit injecté, mais aussi chez le malade lui-même. Ce dernier semble posséder en lui de façon inconstante et intermittente un facteur qui, en présence du novar, suffit à provoquer la manifestation hépatique. Cette manifestation aurait d'ailleurs pu apparaître aussi bien à la suite d'une thérapeutique mercurielle ou autre et dans des conditions étiologiques semblables.

Nous nous trouvons donc en présence de phénomènes essentiellement individuels, appartenant en propre à un terrain donné et variant d'individus à individus.

Délai d'apparition de l'ictère.

Il est admis aujourd'hui que l'ictère parathérapeutique est lié sans conteste à la thérapeutique arsenicale. Cette étroite dépendance nous commandera d'étudier d'abord ce délai d'apparition en fonction du traitement et non pas dans ses rapports avec la période de la spécificité. Et puisque n'importe quelle dose de novar, même très faible, peut être ictérogène, nous tiendrons surtout compte du début du traitement et des injections initiales.

Ce délai est extrêmement variable et paraît ne suivre aucune loi. La réaction hépatique, même pour des doses égales, se produit après une période qui va de quelques heures à plusieurs mois. Une fois sur quatre l'ictère du novar est interthérapeutique. Le plus souvent il est post-thérapeutique.

Cependant l'évolution clinique et le pronostic peuvent avoir certains rapports avec ce délai d'apparition. Nous connaissons l'ictère d'Herxheimer, très spécial et très rare. Mais de façon

générale cette complication lorsqu'elle survient dans les tout premiers jours du traitement, semble plus grave. En particulier, TZANCK (*Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 15 février 1935) estime : « Qu'il est un type d'ictère qui semble appartenir en propre à la médication chimiothérapique ; c'est celui qui survient à la suite de la troisième injection. Cet ictère présente une véritable autonomie et on pourrait le ranger dans la classe des accidents survenant vers le 10^e jour de la chimiothérapie.

« Voilà comment les choses se présentent : un sujet jeune, exempt de toute hépatite antérieure, syphilitique ou non, reçoit sans inconvénient deux injections de novar aux doses habituelles, la 3^e piqûre donne lieu à une crise nitritoïde parfois très intense ; le malade reste couché pendant quelques heures après l'injection, présente une réaction fébrile plus ou moins marquée et le jour même le plus souvent, le lendemain au plus tard, apparaît un ictère qui s'accroît rapidement. Presque constamment la complication hépatique s'accompagne d'albuminurie, de purpura ou d'une autre complication viscérale ou cutanée.

« C'est ce type clinique qui donne lieu au plus grand pourcentage de formes mortelles. Cependant, en cas de survie, le même traitement peut être repris sans inconvénient. »

Nous avons étudié les différents cas d'ictères du 10^e jour et de la 3^e piqûre relevés dans notre statistique. Nous avons observé les proportions suivantes :

- ictères de la 3^e piqûre : 4 % ;
- ictères du 10^e jour : nous n'avons observé que deux cas d'ictères survenant exactement au 10^e jour ;
- ictères survenus dans les dix premiers jours : 3 % ;
- ictères survenus le premier jour du traitement et dès la première piqûre : 1 %.

L'ictère vrai du 10^e jour est donc exceptionnel. Par contre celui de la 3^e piqûre est fréquent. Mais il se produit exceptionnellement avant le 10^e jour (3 %). Le plus souvent, il survient entre le 10^e et le 20^e jour (39 %).

Mais ces manifestations, surtout précoces, ne représentent qu'une faible proportion des cas. En règle, l'ictère post-novarsé-

nobenzolique est tardif. Nous avons dressé une courbe de fréquence qui nous a donné les pourcentages suivants :

- du 1^{er} au 50^e jour après le début du traitement : 14 % ;
- du 50^e au 100^e jour : 44 % ;
- du 100^e au 150^e jour : 33 % ;
- du 150^e au 200^e jour : 9 %.

La période d'élection semble être le 85^e jour. Si, comme nous l'avons vu plus haut, l'ictère survient en règle après la première série d'injections, ce chiffre peut paraître excessif. Rappelons cependant que le plus souvent le novar n'a pu être administré ni aux doses usuelles, ni à une cadence normale. De ce fait, cette première série a eu souvent une durée anormalement longue.

En résumé, l'étude du délai d'apparition de l'ictère après novar nous a montré qu'il apparaissait le plus souvent entre le 50^e et le 100^e jour après le début du traitement avec un maximum de fréquence se situant vers le 85^e jour.

Période de la syphilis.

La période de la spécificité où apparaît l'ictère nous a semblé devoir être étudiée d'abord parce que son étude correspond à la période du traitement, ensuite parce que certains auteurs se sont basés sur des faits révélés par elle pour soutenir certaines théories.

Plusieurs problèmes se posent : il faut, d'une part, définir à quelle période de la syphilis survient surtout l'ictère et pour quelles raisons ; d'autre part si cette période joue un rôle dans la genèse des accidents.

Le premier point est facile à préciser : la statistique nous indique que la majorité des jaunisses après novar surviennent dans 61 % des cas à la période secondaire. Ensuite vient la syphilis tertiaire avec 17 %, puis la syphilis primaire avec 15 %, et enfin les accidents tardifs avec 7 %.

Cependant, de tels chiffres n'ont en eux-mêmes qu'une signification restreinte et toute relative. Si l'ictère post-arsenical est surtout fréquent à la période secondaire, c'est essentiellement parce que le plus souvent le traitement n'est commencé qu'à cette période, ensuite parce que, même quand le traitement est commencé

dès la période primaire, le tableau clinique au complet ne survient qu'après un laps de temps tel qu'il coïncide avec la période secondaire.

En réalité, le point important à déterminer n'est pas là. Et il importe essentiellement d'établir si cette période de la syphilis joue un rôle dans la pathogénie. Certains auteurs, se basant sur des statistiques, ont voulu montrer un fait important, à savoir que la proportion et la fréquence des cas pouvaient varier selon que le traitement était commencé à la période primaire ou à la période secondaire (Filiol). Ce fait, s'il était exact, aurait une signification essentielle. Il tendrait en effet à prouver que le tréponème peut jouer un rôle direct ou indirect dans le déterminisme de l'ictère. Pour une telle doctrine, il faudrait admettre que les tréponèmes diffusant dans l'organisme de façon particulièrement intense à la période secondaire, leur destruction, leur lyse par les agents antisypilitiques serait d'autant plus marquée et donnerait lieu à une libération des toxines d'autant plus active. Ces toxines libérées agiraient au niveau du foie et provoqueraient ainsi l'hépatite. Les mêmes auteurs ont encore cru observer que l'ictère post-arsenical était encore plus rare chez le malade traité par le novar, mais non syphilitique. En résumé, nous aurions des chiffres croissants selon qu'il s'agirait d'individus non syphilitiques, syphilitiques primaires, syphilitiques secondaires.

En vérité, de tels faits ne nous apparaissent pas comme probants. Tout d'abord, les statistiques présentées par ces auteurs portent sur des chiffres trop faibles (103 cas au total pour Filiol). D'autre part, ce qu'il importerait de préciser plus spécialement dans ces statistiques, ce n'est pas la période de la syphilis, mais bien l'état du B.-W. au moment où a été institué le traitement.

Le B.-W. pendant l'ictère

Sans avoir une valeur absolue, les indications que peut nous donner le Wassermann sont cependant intéressantes. Dans le but de préciser l'importance des cas pouvant relever de la spécificité, nous avons établi la proportion des B.-W. positifs et des B.-W. négatifs pendant l'ictère et plus particulièrement à son début. Le B.-W. n'a d'ailleurs été fait qu'exceptionnellement au moment

précis où débutait la jaunisse. Dans la plupart des cas nous avons établi une courbe des Wassermann se rapportant à chaque cas et tenant compte du dernier B.-W. observé avant l'ictère et de celui lui succédant immédiatement. Cette courbe nous a indiqué l'état du B.-W. et son indice d'hémolyse probable au début des accidents.

Nous avons pu reconstituer cette courbe évolutive des B.-W. dans 81 % des cas. De son étude nous croyons pouvoir conclure que le pourcentage des B.-W. pouvant être positifs pendant l'ictère ne saurait dépasser 23 % au maximum. Les pourcentages auraient sensiblement la répartition suivante :

Syphilis primaire	3 %
Syphilis secondaire.....	16 %
Syphilis tertiaire.....	3 %
Syphilis ancienne.....	1 %

Que faut-il conclure de tels chiffres ?

Tout d'abord, si l'indice d'hémolyse du B.-W. est bien le reflet de l'activité de la syphilis, ils nous montrent que l'ictère le plus souvent ne survient pas pendant une phase d'activité de la spécificité. D'autre part, nous connaissons l'impossibilité de discriminer par la clinique une hépto-rechute d'un ictère dû au novar. De là l'importance des réactions sérologiques qui permettraient, pour certains auteurs, de rapporter un certain nombre de cas à la syphilis.

Mais le Wassermann peut-il à lui seul nous autoriser à porter le diagnostic d'hépto-rechute ? Cela est très contestable.

L'ictère, en effet, dépend avant tout du traitement. On ne saurait admettre en aucune manière que la jaunisse, quand le B.-W. est positif, apparaisse toujours à la suite d'un traitement arsenical et de façon rarissime quand il n'y a pas eu de traitement.

En réalité, le Wassermann n'est pas beaucoup plus fréquent au cours d'une syphilis traitée compliquée d'hépatite, et nous pouvons considérer que, *le plus souvent*, les deux phénomènes sont sans relation.

Dans quelles circonstances peut-on admettre l'hépto-rechute ?

Nous venons de voir que les renseignements fournis par le Wassermann au début des accidents n'ont qu'une valeur relative

et qu'un indice d'hémolyse pris isolément ne permet pas de conclure dans un sens ou dans l'autre. Au contraire, l'évolution du Wassermann avant, pendant, après cette complication et en fonction du traitement peut nous aider sans aucun doute à établir l'origine de certains ictères dus à une hépato-rechute. Nous mettons d'ailleurs dès maintenant hors de la question les cas exceptionnels de réactions d'Herxheimer dont nous n'avons observé que deux cas typiques.

Dans quelles conditions la courbe du B.-W. peut-elle nous faire incliner vers une origine syphilitique ? Sur quels éléments concomitants pouvons-nous étayer le diagnostic d'hépatorechute ? Et quelle proportion représentent ces cas ?

Disons dès maintenant que, dans l'ensemble, les malades ayant présenté un ictère post-arsénical ont bien réagi au traitement. La courbe de Wassermann l'indique de façon générale. L'ictère survient le plus souvent, nous venons de le voir, à une époque où le B.-W. est déjà devenu négatif sous l'influence de la médication. Une courbe moyenne des B.-W. nous montre clairement qu'il ne saurait être question d'arséno-résistance. Aussi trouvons-nous là encore un fait qui tend à nous faire rejeter, en principe, l'origine syphilitique de la plupart des ictères parathérapeutiques. Cependant, dans un certain nombre de cas relativement rares, cette origine est vraisemblable sinon certaine et nous avons cru pouvoir l'attribuer à 4 % des cas dans notre statistique.

Les circonstances suivantes nous ont semblé nécessaires pour justifier une telle interprétation :

- a) syphilis virulente ;
- b) traitement intense mais insuffisant ;
- c) le B.-W. qui était positif avant le traitement *a pu marquer* un fléchissement à la suite de ce traitement, mais accuse une reprise très nette de la syphilis au moment où apparaît l'ictère ;
- d) enfin, l'existence de manifestations et de complications syphilitiques associées.

Tels sont les éléments qui nous ont paru indispensables pour attribuer à la syphilis ou au biotropisme direct un certain nombre de ces hépatites.

En résumé, la courbe du B.-W. nous indique que le traitement a eu une influence heureuse dans la majorité des cas et que la syphilis marque un recul au moment où apparaît l'ictère.

L'hépatorechute ne semble donc avoir à son actif qu'un nombre très restreint de cas : 4%. Elle ne saurait, pas plus que la théorie toxique, expliquer la pathogénie de l'ictère dû au novar.

Fréquence au cours des années.

Notre statistique, qui a porté sur plusieurs centaines de cas ne se rapporte pas aux années actuelles. En effet, si pour la constituer nous avions étudié les ictères survenus pendant ces dernières années, nous n'aurions certainement pas été en mesure d'en réunir plusieurs centaines. Actuellement, l'ictère post-arsénical est infiniment moins fréquent que par le passé.

De façon générale, on peut admettre que cette fréquence est passée par trois stades :

1° De 1910, date de l'introduction des arsenobenzols dans le traitement de la syphilis, à 1914, l'ictère parathérapeutique paraît très rare : 0,4 % (MILIAN) ;

2° De 1914 à 1928, très grande fréquence de ces ictères. Voici quelques-unes des statistiques rapportées : en 1914, 2,12 % d'ictères sur 800 malades traités par le novar. Au cours de la même année, DUJARDIN trouvait l'énorme proportion de 20 % chez les malades soumis à un traitement par le néosalvarsan. En 1920, BRODIER trouve une proportion de 6,2 % avec le même agent thérapeutique. SIMON et VUILLERMOZ 5 %, toujours avec le 914. CERF et BERNARD, 2,7 % par traitement au sulfar.

3° De 1928 à nos jours, l'ictère parathérapeutique voit sa fréquence diminuer de façon considérable. Actuellement, elle n'atteint pas 0,5 %.

Dans notre statistique, les années présentant les chiffres maximum sont les années 1918-1919.

Quelles indications pouvons-nous trouver dans toutes ces données ? En faveur de quelle théorie vont-elles nous apporter des arguments ?

Pour expliquer de tels faits, deux hypothèses sont généralement proposées :

- a) ou bien les variations de fréquence tiendraient au médicament lui-même, à sa nocivité ;
- b) ou bien ces variations seraient dues à un élément étranger au médicament.

Cet élément, un germe infectieux en l'occurrence, aurait pu exister dans des circonstances données et au cours de certaines années et manquer dans d'autres ; mais son activité, pour se manifester, aurait nécessité un agent thérapeutique pour la stimuler et, en particulier, le novar.

Dans la première hypothèse, il faut admettre que l'agent thérapeutique, c'est-à-dire le novarsénobenzol, a contenu pendant certaines années un élément nocif pour le foie. Certains lots de fabrication auraient été plus particulièrement riches en produits ictérigènes. Ainsi s'expliquerait l'inégale fréquence des ictères post-arsenicaux survenus au cours des années qui ont suivi 1910, et Cl. SIMON (*Bulletin de la Société Française de Dermatologie*, 13 décembre 1928) a rapporté des observations probantes à ce sujet.

Certains faits d'ailleurs paraissent en faveur de cette hypothèse et s'opposent à la deuxième. On sait, en effet, que le novar n'est pas le seul produit thérapeutique ictérigène ; comme lui, les autres arsenicaux peuvent provoquer l'hépatite. Si la cause qui a provoqué cette recrudescence d'ictères post-arsenicaux pendant certaines années était étrangère au produit thérapeutique, si elle n'était pas contenue en lui, il semble qu'elle aurait agi sur l'ensemble des médicaments ictérigènes ; et le 606, le sulfar, auraient dû présenter des recrudescences semblables et synchrones à celles du novar. Or, la fréquence au cours des années varie de produit à produit. Si les années 1918-1919 sont surtout celles qui ont présenté le plus grand nombre d'ictères après traitement au novar, c'est l'année 1914 pour le 606, l'année 1921 pour le sulfar, l'année 1916 pour le galyl. Il est logique d'admettre que certains lots de fabrication ont contenu une substance particulièrement nocive pour la glande hépatique et il semble, dans ces conditions, que le facteur causal fasse bien partie intégrante avec l'agent thérapeutique employé. Aussi certains auteurs ont-ils

considéré en dernière analyse que seules certaines variétés, certains échantillons de novarsénobenzols étaient ictérigènes. Ainsi cette hypothèse expliquerait que les ictères parathérapeutiques puissent se produire par séries et « dans des conditions qui jusqu'alors paraissaient ne dépendre d'aucune loi » (LEREDDE, *Bull. Soc. Fr. Derm.*, 19 mai 1919 ; HUDELO, *Bull. Soc. Fr. Derm.*, 13 déc. 1928).

Cependant, pour d'autres syphiligraphes, cette opinion ne parut pouvoir tout expliquer. Même en utilisant des lots de novar d'origine identique, plusieurs cliniciens ont observé des résultats discordants, alors que la technique restait la même. Certains Services présentaient de nombreux cas d'ictères alors que d'autres n'en avaient qu'un nombre minime (JEANSELME). Et plusieurs syphiligraphes ont été jusqu'à estimer que cette complication ne dépendait même pas de la médication et n'avait pas de rapports avec elle (CERF et BERNARD). Ils ont été ainsi amenés à soutenir l'hypothèse de virus ictérigènes et d'ictère infectieux se produisant par petites épidémies. Ainsi est née la théorie rapportant à une cause infectieuse un nombre plus ou moins important de ces jaunisses. Le médicament n'aurait pas été la cause, même indirecte.

Aujourd'hui cependant, il est établi de façon indiscutable, et les faits abondent pour le prouver, que l'ictère parathérapeutique, même s'il peut être d'origine infectieuse dans certains cas peu nombreux, voit son existence dépendre essentiellement d'une médication. Qu'il s'agisse de biotropisme direct ou indirect, de biotropisme syphilitique ou de biotropisme sur des spirochètes ou des germes banaux, l'action de la drogue est nécessairement admise.

En résumé, en étudiant la fréquence des ictères parathérapeutiques au cours des années qui ont succédé à 1910, nous avons fait plusieurs constatations :

Tout d'abord, cette fréquence a été très grande pendant les années 1918-1919 pour le novar.

Les autres agents antisypilitiques n'ont pas présenté des recrudescences correspondantes d'ictères pour ces mêmes années.

Un facteur ictérigène fait sans aucun doute partie intégrante avec la drogue utilisée.

Il faut considérer, en définitive, que certains lots de novarsénobenzol contiendraient, pour des raisons de fabrication et de pureté, une substance pouvant provoquer chez certains individus l'apparition d'un ictère parathérapeutique. Plus précisément, l'ictère dépendrait avant tout de deux facteurs indispensables à son éclosion :

- a) Un facteur exogène contenu dans la drogue ;
- b) Un facteur endogène, individuel, de terrain existant exclusivement chez certains individus.

Le mois où apparaît l'ictère.

Si la recrudescence des ictères parathérapeutiques au cours de certaines années a pu, comme nous venons de le voir, faire rapporter à une cause infectieuse par certains auteurs l'origine de certains ictères parathérapeutiques, l'étude de la fréquence des ictères au cours de chaque année prise isolément a, de façon semblable, suscité des théories analogues ou apporté certains arguments à la théorie infectieuse.

En effet, on a observé que les ictères parathérapeutiques étaient plus nombreux pendant certains mois. De façon générale, ces recrudescences se situaient vers le mois de mai et de septembre. CHEVALIER et PAILLARD estiment que les ictères parathérapeutiques sont surtout fréquents au printemps et à l'automne. RUGE, TOURAINE et plus récemment SÉZARY (*Presse Méd.*, 25 oct. 1933) ont observé des faits semblables.

Peut-on établir une influence saisonnière dans le déterminisme de l'ictère après novar ?

Notre statistique ne nous a pas permis d'établir de façon positive une telle influence. En effet, les chiffres indiquant la répartition des ictères selon les différents mois de l'année n'ont qu'une signification restreinte, puisque le nombre des malades traités au dispensaire présente lui-même des variations considérables selon les saisons.

Notre statistique n'a semblé que confirmer partiellement les faits rapportés plus haut. En particulier, si nous avons bien vérifié que l'ictère parathérapeutique ait une fréquence plus grande en automne, nous n'avons pas observé que le même fait se repro-

duisît au printemps. D'autre part, l'étude d'une telle question ne pourra nous apporter de faits probants que dans la mesure où les statistiques se rapportant à la fois aux ictères catarrhaux banaux et aux ictères parathérapeutiques sembleraient donner des résultats concordants. En l'absence de données précises, nous ne pouvons conclure ici de façon formelle.

L'âge du malade. L'état du foie.

Nous avons tenté de déterminer si les malades ayant eu un ictère parathérapeutique pouvaient de façon générale présenter cet ictère vers un âge donné et si l'âge pouvait jouer un rôle plus ou moins important dans la pathogénie. Notre statistique nous a montré que l'ictère parathérapeutique se voit surtout chez des malades jeunes, aux environs de 30 ans. Le chiffre moyen de la statistique nous a donné l'âge de 29 ans pour l'ictère survenant après traitement par le novar. Mais, là comme précédemment, il importe surtout de définir si, chez certains malades ayant un âge donné, la proportion d'ictère parathérapeutique est plus grande et de déterminer si cet âge peut avoir une influence directe ou indirecte dans la genèse de l'ictère. Dans ce sens, nous avons fait des constatations déjà faites par certains auteurs.

Tout d'abord, si l'ictère se voit bien chez des individus jeunes, ce fait résulte de circonstances n'ayant sans doute pas de rapport véritable avec lui. Comme nous l'avons vu plus haut, celui-ci coïncide en règle avec le début du traitement et apparaît le plus souvent quelques jours après la première série. Dans la plupart des cas, il s'agit d'un syphilitique secondaire dont l'âge se situe entre 20 et 30 ans, comme pour la majorité des syphilitiques qui viennent consulter pour la première fois dans un dispensaire anti-vénérien. Parfois, le diagnostic n'est posé qu'à la période sérologique, alors même que le malade est venu consulter plus tôt. Quoi qu'il en soit, le traitement antispécifique n'a bien souvent été institué qu'à la période secondaire et, même quand il a été commencé à la période primaire, le délai d'apparition de l'ictère fait que parfois l'accident hépatique ne survient qu'à la période secondaire. Il est donc exact que l'ictère parathérapeutique soit surtout l'apanage de l'adulte jeune, mais le rôle de l'âge n'est de ce fait nullement démontré.

Une telle étude nous a montré cependant que l'ictère parathérapeutique survient surtout chez des jeunes n'ayant le plus souvent aucun antécédent hépatique. Certains cliniciens (MILIAN, LÉVY-BING et DUREUX, DREYFUS, MAX VAUTHEY) ont observé, en effet, que l'ictère semblait se produire de préférence chez des malades porteurs d'un foie plus ou moins déficient.

Notre statistique ne nous a nullement confirmé un tel fait. La plupart des malades sont indemnes de toute tare hépatique et, si certains auteurs ont relevé chez les malades des antécédents divers (lithiase, paludisme, cholémie familiale, éthylisme), de tels faits sont rares et une atteinte préexistante du foie ne peut être invoquée dans le problème pathogénique. En tout état de cause, elle ne saurait s'appliquer qu'à un nombre de cas très restreint. Qu'il s'agisse de l'âge du malade, qu'il s'agisse d'une lésion antérieure, le terrain sur lequel survient l'ictère est le plus souvent exempt de toute déficience. Il ne saurait donc être question ici d'insuffisance organique, à moins d'admettre une fréquence plus grande chez le malade âgé. Or, les faits s'opposent à une telle hypothèse et, si un vieillard présente parfois un ictère post-arsenical, ce sera le plus souvent à l'occasion d'un traitement à base d'arsenic nouvellement et pour la première fois institué chez lui ou tout au moins après une interruption de plusieurs années.

Nous voyons donc que, si l'ictère parathérapeutique semble se manifester surtout chez des malades ayant généralement un âge voisin de 30 ans (29 ans pour l'ictère après novar), ce fait est dû sans doute à des circonstances autres que celles responsables de l'ictère. D'autre part, l'ictère n'est pas plus fréquent chez le vieillard que chez le jeune, le malade ne présentant généralement qu'un ictère unique au cours de son traitement.

Cependant, il convient de faire une distinction : si l'ictère parathérapeutique survient chez tels malades et non chez tels autres traités de façon identique, il est logique d'admettre que ces deux groupes de malades ont au moins une différence et qu'un des deux groupes possède nécessairement en lui un facteur endogène indispensable à la production de l'ictère. Mais n'allons pas cependant jusqu'à penser qu'à ce dernier groupe de malades corresponde un foie lésé ou déficient. Ce trait souligne la différence fondamentale existant entre les deux notions d'insuffisance orga-

nique et d'intolérance. Le foie des syphilitiques qui ont présenté un ictère parathérapeutique semble être en règle un organe intact avec une physiologie et des fonctions parfaitement normales. Et le plus souvent ni l'âge ni la maladie ne sont venus altérer ces fonctions.

Sexe du malade.

Notre statistique portant sur 707 cas d'ictères survenus après novar nous a montré que dans 60 % des cas le sexe féminin était intéressé.

L'ictère parathérapeutique est-il plus fréquent chez la femme ?

En réalité, il ne semble pas que l'ictère survienne de préférence chez la femme et, bien que les chiffres fournis puissent garder une certaine valeur relative, nous n'en pouvons tirer une conclusion valable en ce qui concerne le sexe le plus souvent atteint.

Nous avons déjà indiqué que, dans les années qui suivirent l'introduction des arsénobenzènes dans le traitement de la syphilis, celles qui ont présenté le plus grand nombre d'ictères allaient de 1914 à 1928. La statistique intéresse précisément ces mêmes années et, en particulier, les années de la Grande Guerre, années pendant lesquelles les malades traités aux dispensaires antivénériens de l'Hôpital Broca appartenaient surtout au sexe féminin.

Dans les années qui ont suivi la fin des hostilités, la proportion des ictères frappant les deux sexes est sensiblement la même. Pas plus que l'âge, le sexe ne semble jouer un rôle dans la pathogénie de l'ictère parathérapeutique.

En résumé, nous voyons que l'ictère survenant après traitement par le novarsénobenzol se produit dans des circonstances étiologiques assurément variables. Nous croyons cependant avoir établi un ensemble de notions pouvant se rapporter à la généralité des cas.

Tout d'abord cet ictère survient en règle après le traitement, généralement deux à trois mois après le début d'une première série de piquûres (85^e jour). Il est donc le plus souvent post-thérapeutique. Une fois sur quatre seulement, cet ictère est inter-thérapeutique. L'ictère survient surtout à la période secondaire de la syphilis. Il ne semble

pas cependant que la syphilis, même de façon indirecte ou partielle, soit à l'origine de l'ictère après novar. L'ictère se voit surtout à la période secondaire parce que le traitement est le plus souvent institué soit à cette période, soit un peu avant.

La dose totale de médicament injecté n'est généralement pas une forte dose. La moyenne est de 4 gr. de novar. Cette dose n'équivaut donc pas à la dose totale d'une série complète pour adulte normal et elle lui est inférieure du tiers.

De façon générale, la dose (déjà au-dessous de la moyenne) de 4 gr. a été administrée sur une période de temps trop longue.

Le plus souvent, le traitement avait été mal supporté et les injections n'avaient pu atteindre ni leurs doses ni leur rythme normaux. De ce fait, la quantité moyenne et quotidienne de novar injecté n'a été que de 7 cgr.

La dose moyenne de la dernière injection faite avant l'ictère est de 0 gr. 50 de novar.

La fréquence de l'ictère ne correspond pas à la quantité plus ou moins grande de médicament injecté. Cependant si la moyenne des doses totales est de 4 gr., le chiffre le plus souvent observé est 6 gr. 50.

Le nombre d'injections est en moyenne de 9.

Certains auteurs ont observé que l'ictère parathérapeutique en général survenait à la 3^e série d'injections. Notre statistique n'a pas confirmé ce fait. Elle nous a indiqué que neuf fois sur dix l'ictère apparaissait après la première série.

Dans certains cas cependant, le malade avait déjà été traité soit par le novar, soit par un médicament à base d'arsenic à une époque antérieure. Ce premier traitement n'avait provoqué ni accident ni ictère.

Dans de nombreux cas, le traitement a été intense et correct et l'ictère est apparu avec son évolution banale. Dans d'autres cas, la dose de médicament avait été très forte.

Il semble donc bien que le novar injecté soit responsable de la réaction hépatique, mais l'ictère ne paraît pas dépendre de la dose.

Comme l'a montré MILIAN, le traitement sous la même forme peut parfaitement être repris ultérieurement. Cependant, l'apparition d'un ictère au cours d'une série de novar commande l'interruption de cette série.

Dans certains cas cependant, le traitement ne peut être repris parce que mal supporté, mais l'ictère ne réparaît que de façon tout à fait

exceptionnelle soit pour le même produit, soit pour une drogue différente.

Les circonstances étiologiques de l'ictère ne relèvent certainement pas de la toxicité en raison de leurs très grands caractères d'inconstance et de variabilité.

L'ictère post-novarsénobenzolique ne donne lieu, en règle, à aucune complication. L'organe hépatique ne présente ultérieurement aucune lésion ni aucune déficience.

Lorsque l'ictère apparaît, le Wassermann est le plus souvent négatif et la courbe du B.-W. accuse, avec l'influence heureuse du traitement, un recul de la syphilis.

Certaines années (1918-1919) ont été particulièrement riches en cas d'ictères ; cependant, la notion d'épidémicité ne semble pas à retenir. Il semble plutôt que certains lots de fabrication de novar aient été particulièrement ictérigènes.

Actuellement, l'ictère parathérapeutique est incomparablement moins fréquent qu'il y a vingt ans.

Il semble bien survenir de préférence pendant certains mois : septembre en particulier.

Ni l'âge ni le sexe ne semblent jouer dans la genèse de l'ictère un rôle important.

Si l'ictère dû au novar se rencontre surtout, comme l'indiquent les statistiques, chez des femmes entre 20 et 30 ans, ce fait résulte de causes purement sociales.

De même, il se voit surtout chez des adultes jeunes et nullement chez des sujets tarés, soit au point de vue général, soit au point de vue hépatique.

Les autres ictères post-arsenicaux.

Indépendamment de l'ictère survenant après traitement au novar, notre statistique a porté sur un certain nombre de cas d'ictères survenant après traitement arsenical autre que le novar.

L'ictère du 606.

L'ictère survenant après traitement par l'arsénobenzol a, dans l'ensemble, les mêmes caractères que l'ictère après novar.

Nous insisterons ici surtout sur les différences qu'il présente avec ce dernier.

De façon générale, le 606 paraît plus nocif pour le foie que le novar ; mais, chez plusieurs malades, un premier traitement avait été reçu sans incident.

La dose totale de médicament ayant déclenché l'ictère, de même que le nombre de piqûres, est moindre que pour le novar.

Les chiffres sont les suivants : dose totale moyenne 2 gr. 13.

Nombre de piqûres : 4.

Trois fois sur quatre, cet ictère est post-thérapeutique ; mais son délai d'apparition est relativement court : 56 iours après le début du traitement et 15 jours après la fin.

Le même traitement a pu être repris dans un certain nombre de cas (25 %) et n'a jamais provoqué de récides des accidents.

A moment où est apparu l'ictère, la courbe du Wassermann accusait le plus souvent l'influence heureuse du traitement.

Tout comme l'ictère du novar et pour des raisons analogues, il se voit surtout à la période secondaire et tertiaire et avec une fréquence très voisine.

L'âge moyen est de 31 ans. L'année la plus féconde est 1914. Le sexe féminin est intéressé de façon plus marquée encore que pour le novar.

Le pronostic ne semble pas meilleur. Dans 50 % des cas, le départ du malade et l'interruption définitive du traitement ont coïncidé avec l'apparition de l'ictère.

L'ictère du sulfar.

L'ictère provoqué par le traitement au sulfarsénol semble être surtout un ictère interthérapeutique.

La dose moyenne de médicament administré est de 1 gr. 90. Le nombre moyen de piqûres est de 15. On voit donc que, s'il survient en cours de traitement, ce n'est pas pour cela un ictère très précoce.

Ultérieurement, le même traitement au sulfar a pu être repris sans réapparition des accidents.

Cet ictère semble surtout survenir, comme l'ictère du novar et pour les mêmes causes, dans les premiers mois de la syphilis.

Dans les cas fournis par notre statistique, le Wassermann a été positif dans 50 % des cas au moment de l'ictère, et dans l'ensemble le malade avait mal réagi au traitement.

Les deux sexes semblent intéressés dans la même proportion.

L'année paraissant donner la fréquence maximum semble être 1921. L'âge moyen est de 28 ans. Le pronostic paraît excellent.

L'ictère après rhodarsan.

Il semble que ce soit surtout un ictère tardif par rapport au traitement. Notre statistique nous donne 3 gr. 80 comme dose de médicament injecté en 7 piqûres.

Le même traitement au rhodarsan a pu être repris ultérieurement sans dommages.

De même que les ictères précédemment étudiés, il coïncide surtout avec les premiers mois de la syphilis.

Le Wassermann était positif avant l'ictère et au moment de son apparition.

Dans le cas donné dans notre statistique, il s'agissait d'une femme de 20 ans, traitée en 1920, avec B.-W. restant positif en dépit du traitement.

L'ictère de l'hectine.

L'ictère provoqué par l'hectine semble être un ictère surtout précoce, parfois interthérapeutique (50 %).

Dans un cas, il est survenu après 8 piqûres d'hectiné.

Parfois, le même traitement avait été institué avant la série responsable de l'ictère et ce traitement avait été bien toléré.

De même, le traitement à l'hectine a pu être repris ultérieurement sans aucun inconvénient pour le malade.

Par rapport à la syphilis, la statistique nous donne une époque tardive.

Le sexe féminin, aux environs de 20 ans, semble être le terrain d'élection.

Comme pour le novar, les cas se situent aux environs de 1918.

L'ictère après luargol.

Les vingt cas d'ictères survenus à la suite d'un traitement au luargol nous ont montré que cet ictère a de nombreux points communs avec l'ictère du novar.

Dans 25 % des cas, un traitement au luargol avait déjà été reçu sans réactions par le malade.

La dose totale moyenne de la série responsable de l'ictère est de 1 gr. 66, administrée en 8 piqûres.

Cet ictère, qui une fois sur trois est interthérapeutique, peut aussi bien survenir assez tardivement, souvent plus de deux mois après le traitement.

Dans 45 % des cas, le même traitement a pu être repris ultérieurement sans occasionner de troubles marqués ou de récurrence de l'ictère. Comme l'ictère du novar, il se voit à la période secondaire ; cependant, de nombreux cas coïncident avec une période plus tardive.

Le Wassermann était positif dans 52 % des cas au début de l'ictère. Dans l'ensemble, les malades avaient bien réagi au traitement.

L'année 1918, le sexe féminin, sont encore des caractères qui le rapprochent de l'ictère du novar. L'âge moyen est de 35 ans. Le pronostic paraît excellent. Dans 5 % seulement des cas, le départ du dispensaire a coïncidé pour les malades avec le moment où est apparu l'ictère.

En résumé, le luargol paraît nettement ictérogène et détermine un ictère bénin et tardif.

L'ictère après énéso.

C'est un ictère le plus souvent post-thérapeutique, sans être très tardif. En moyenne, il est survenu deux à trois semaines après la fin du traitement. Dans 18 % des cas seulement, il s'agissait d'un ictère inter-thérapeutique.

La dose totale moyenne injectée est de 1 gr. 20 en 12 injections.

Dans 45 % des cas, le traitement, soit identique, soit arsenical, a

pu être repris sans récurrence de l'ictère et cette reprise a été normalement supportée.

Cet ictère survient, lui aussi, après les premières injections et, consécutivement, surtout aux périodes secondaire et tertiaire de la syphilis.

Pendant les premiers jours de l'ictère, le Wassermann a été positif dans 36 % des cas et, de façon générale, la courbe du B.-W. indiquait l'action thérapeutique efficace de l'énésol.

Le sexe masculin prédomine. Le pronostic paraît satisfaisant : 18 % seulement des malades n'ont plus été suivis au dispensaire à la suite de l'ictère.

L'ictère après galyl.

C'est encore un ictère surtout post-thérapeutique survenant généralement un mois après un traitement prolongé.

Dans 66 % des cas, le même traitement avait déjà été institué auparavant sans incident.

La dose totale moyenne de médicament est de 2 gr. 50, injectée en 13 piqûres.

Comme dans les cas précédents, le traitement a pu être repris soit sous la même forme (33 %), soit sous forme de médicament à base d'arsenic.

Son apparition coïncide le plus souvent avec les périodes secondaire et tertiaire. Le Wassermann, positif dans 33 % des cas au début de l'ictère, accusait l'action heureuse du traitement. Dans 83 % des cas, le malade appartenait au sexe féminin.

Age moyen : 30 ans.

L'année 1916 et le mois de septembre semblent avoir correspondu au maximum de fréquence.

Le pronostic paraît excellent. 16 % seulement des malades n'ont plus été revus au dispensaire après l'ictère.

Dans l'ensemble, l'ictère provoqué par le galyl a donc de grandes analogies avec l'ictère du novar.

Les ictères parathérapeutiques provoqués par des médications ne contenant pas d'arsenic.

L'ictère après traitement par le cyanure de mercure.

Nous avons réuni 12 cas d'ictère survenu après traitement par le cyanure de Hg. Ce chiffre peut sembler faible et il est certain en effet que le cyanure possède un pouvoir ictérogène assez considérable. Mais le traitement au cyanure est souvent associé au novar et, dans bien des cas, il est difficile de faire la preuve de l'origine de l'ictère.

Cet ictère est le plus souvent post-thérapeutique, survenant généralement un mois après une série de 20 piqûres. Il n'est survenu en cours de traitement que dans 16 % des cas.

Le traitement au cyanure a pu être repris ultérieurement chez certains malades (dans 41 % des cas) et n'a donné lieu ni à des phénomènes d'intolérance ni à récurrence d'ictère. C'est encore les périodes secondaire et tertiaire qui correspondent au maximum de fréquence.

Il ne semble pas que l'influence du médicament sur la maladie ait été très marquée puisque, dans 77 % des cas, le B.-W. était encore positif au moment où débutait l'ictère. Au point de vue de l'âge et du sexe, il s'agissait le plus souvent d'une femme (75 %) de 35 ans.

La plupart des cas se situent aux environs de l'année 1910.

Le pronostic semble très bon.

L'ictère de l'huile grise.

L'huile grise donne un ictère tardif survenant deux mois après la fin du traitement. Ce traitement peut d'ailleurs être très court (6 piqûres) et a pu être repris sans accident après l'ictère.

Son apparition coïncide souvent avec la période secondaire de la syphilis.

Avant comme pendant l'ictère, le B.-W. était positif.

L'année 1916, l'âge de 16 ans, le sexe féminin sont encore des caractéristiques de l'ictère survenant après traitement à l'huile grise.

L'ictère post-bismuthique.

C'est surtout un ictère très rare.

Lorsqu'il se produit, il semble être post-thérapeutique, mais précoce.

De même que les ictères parathérapeutiques en général, il semble survenir au début de la syphilis, avec Wassermann souvent encore positif.

Le sexe masculin, aux environs de 20 ans, paraît intéressé.

En résumé, les ictères parathérapeutiques succédant à un traitement autre que le traitement au novarsénobenzol ont dans l'ensemble une allure et une évolution semblables à celles de l'ictère du 914.

En fait, leur fréquence est beaucoup moindre.

Au point de vue pronostic, l'ictère du 606 semble particulièrement à redouter. Au contraire, les autres ictères paraissent avoir un pronostic satisfaisant.

Comme pour le novar, la série ictérigène n'est pas toujours la première, et ultérieurement à l'ictère, la même thérapeutique peut être reprise sans accident.

Qu'ils soient inter- ou post-thérapeutiques, le Wassermann se montre souvent positif au moment de leur apparition.

Surtout l'étude de ces ictères nous a montré que leurs fréquences, tant au cours des mois qu'au cours des années, ne sont ni comparables ni parallèles.

ÉVOLUTION ET PRONOSTIC

On a vu plus haut que le problème posé par l'ictère parathérapeutique est avant tout un problème pathogénique et l'on a vu également que quatre théories ont surtout été proposées pour le résoudre.

Si la difficulté essentielle est de reconnaître la part qui revient à chacune de ces théories, cette difficulté résulte surtout de ce que la clinique ne nous apporte qu'une aide minime : « Un même type clinique d'ictère pouvant être déterminé par chacun des trois facteurs, les signes cliniques directs sont donc les mêmes » (TZANCK).

Cependant, certains auteurs, et en particulier MILIAN, ont tenté d'établir une base clinique de discrimination en s'appuyant surtout :

- soit sur la date d'apparition de l'ictère par rapport au traitement ;
- soit sur les signes associés.

Dans cet ordre d'idées, nous avons recueilli quelques observations caractéristiques et dans lesquelles, par exception, l'ensemble des faits cliniques pouvait suffire à créer une forte présomption.

Ictère type Herxheimer.

OBSERVATION N° I

C... Jeanne-Marie, 26 ans, syphilis secondaire diagnostiquée le 21 octobre 1918, avec Wassermann positif. Reçoit 1 gr. de novar, du mois d'octobre au 25 décembre. Huit jours après la dernière piqûre, apparition d'un ictère accompagné de syphilides érosives vulvaires. Traitées par le cyanure de mercure avec guérison consécutive.

OBSERVATION N° II

M... Marcelle, 25 ans. Syphilis secondaire diagnostiquée le 10 décembre 1918, avec Wassermann positif. Reçoit trois piqûres de novar du 18 décembre au 5 février : 0,15-0,20-0,20. Le lendemain de la dernière injection, l'ictère survient, s'accompagnant d'une efflorescence de syphilides commissuraires. Arrêt du traitement. Persistance de l'ictère. Le 11 mars 1919, reprise du traitement ; à la troisième piqûre, plaques muqueuses confluentes des lèvres. Guérison de l'ictère et des accidents cutanés par continuation du novar.

Hépto-récidive.

OBSERVATION N° III

N... Alice. Syphilis secondaire diagnostiquée en septembre 1915, avec Wassermann positif. Reçoit 7 gr. 20 de novar du 5 octobre au 8 février 1917. Le 21 février, le Wassermann est redevenu négatif.

Le 29 mars, soit 50 jours après, un ictère apparaît, et le 18 avril, alors que la jaunisse semble être au maximum, le Wassermann est positif (Ho). Traitée au cyanure, mais l'ictère persiste jusqu'en août 1917, avec coexistence de manifestations de syphilis active (plaques muqueuses amygdaliennes). Est traitée au novar et l'ictère disparaît.

OBSERVATION N° IV

H... Louise, 44 ans. Syphilis secondaire diagnostiquée le 29 décembre 1917, avec Wassermann restant positif jusqu'au 29 mars 1918. Reçoit 5 gr. 75 de novar et 20 cyanures. Le 27 avril, le Wassermann est redevenu négatif. Le 15 juin, soit 2 mois environ après le traitement, un ictère survient, coïncidant avec Wassermann positif (Ho) le 18 juin. Ictère persiste un mois et disparaît après traitement à l'huile grise.

OBSERVATION N° V

B... Marie, 24 ans. Syphilis secondaire diagnostiquée le 15 février 1918, avec Wassermann positif. Reçoit du 22 février au 10 mai 1918 6 gr. 20 de novar et 20 cyanures. Le 29 mai, le B.-W. = H8.

Le 26 juillet, soit 40 jours après la dernière injection, un ictère se produit avec Wassermann positif (Ho).

Traitée par novar. Guérison de l'ictère avec B.-W. qui retombe à H8.

Ictères par Intolérance.

OBSERVATION N° VI

G... Charles, 18 ans. Chancre de la verge en septembre 1917. Traité par huile grise, cyanure, puis énésol. A la 2^e série d'énésol, il reçoit 12 injections, la dernière le 30 décembre 1918; le 2 janvier 1919, le malade présente un urticaire généralisé et le 7 janvier un ictère qui dure trois semaines avec Wassermann positif. Ultérieurement, chaque injection de novar est suivie de malaises qui obligent à interrompre le traitement.

OBSERVATION N° VII

M... Alice, 26 ans. Wassermann positif le 12 octobre 1921 au cours d'un examen fortuit (mari syphilitique). Mise au traitement par novar IV; du 24 octobre au 28 novembre, reçoit 2 gr. 45. Interruption pour grippe arsenicale. Reprise du traitement le 20 décembre, mois à la 3^e piqûre, apparition d'un érythème prurigineux.

Le 1^{er} mars 1922, reprise du novar (3 gr. 10 S. C.). Deuxième injection le 27 avril. Au début de juin, environ 1 mois et demi après le traitement, un ictère se produit alors que le Wassermann est négatif.

Ultérieurement : violentes arthralgies après novar S. C. Malaises après chaque piqûre de rhodarsan. Diarrhée et melæna après Quinby. Syncope après sulfar S. G.

En mai 1924, crise nitritoïde après 0,15 de novar. En 1926 : vertige, céphalée après chaque injection d'arquéritol.

OBSERVATION N° VIII

M... Louis, 42 ans, tabes (5 février 1919). Wassermann négatif. Du 11 février 1919 au 4 mars, reçoit trois piqûres de novar, 0,20-0,30-0,30, avec fièvre et vertiges à chaque injection.

Le malade est mis ultérieurement au galyl, mais à chaque piqûre à 0,05, des arthralgies se répètent.

Deux mois après le novar, et quelques jours après le dernier galyl, un ictère apparaît.

En 1923, traité au cyanure avec ictère à la 15^e injection. Le cyanure continué provoque un eczéma.

Ictère de la 3^e piqûre.

OBSERVATION N^o IX

B...Dolly, 21 ans. Syphilis primaire diagnostiquée en mars 1916, avec Wassermann positif le 29 mars. Traitée au luargol, reçoit 3 piqûres de 0,10-0,10-0,15, du 1^{er} au 5 avril. Après la 3^e piqûre : état nauséeux, vomissements, céphalée.

Le 6 avril : œdème de la face, érythème du bras.

Le 7 avril : ictère avec gros foie, douloureux.

Le 8 avril : éruption généralisée d'aspect purpurique.

Dans les jours qui suivent, l'ictère prend une teinte plus foncée. Le 27 avril, l'ictère diminue et l'érythème desquame.

Dans la pratique, cependant, il est très difficile sinon impossible de différencier par les symptômes les quatre types cliniques essentiels et classiques. Nous avons vu, par exemple, que le Wassermann peut être positif sans que la spécificité soit en cause.

Mais si l'ictère parathérapeutique se présente, en règle, sous un aspect clinique presque invariable, quel est très schématiquement son tableau clinique ?

Pour CHABROL, cet ictère-type serait d'abord précédé de prodromes légers : urobilinurie, fatigue, céphalée, arthralgies, parfois état fébrile.

Dès cette période, l'étude des fonctions du foie permettrait de prévoir l'éclosion de l'ictère.

Ultérieurement, celui-ci évoluerait en deux phases : au début, une phase d'ictère acholurique et polycholique ; plus tard, une phase d'ictère par rétention total ou dissocié avec urines foncées, décoloration des matières, douleur épigastrique.

Telle est, pour CHABROL, dans ses grandes lignes, l'allure clinique de l'ictère du néosalvarsan dont la durée irait de 15 jours à un mois,

Mais, nous le répétons, l'étude clinique elle-même de l'ictère parathérapeutique n'offre que peu d'intérêt parce qu'elle ne nous apporte aucune indication utile pour discriminer les variétés d'ictères et la plupart des auteurs ont surtout fait état des circonstances étiologiques, c'est-à-dire des signes indirects.

Dans ce chapitre, nous étudierons plus spécialement le pronostic de l'ictère.

Quelle est la gravité d'ensemble de ces ictères ? Et s'il existe des variétés, quel est leur pronostic ?

Si certains auteurs classent ces ictères en toxiques, syphilitiques, biotropiques et allergiques, de telles variétés devraient entraîner des pronostics plus ou moins graves.

Il est notoire aujourd'hui que ces ictères sont très rarement graves.

Dans l'immense majorité des cas, ils sont bénins et laissent l'organe hépatique indemne.

Cependant, dans l'hypothèse d'ictères par hépato-rechutes ou par toxicité, il convient naturellement de ne pas leur attribuer la même bénignité.

Pour nous, de tels cas resteront exceptionnels.

Mais nous ne pouvons traiter un tel sujet sans rappeler ici des faits importants. Très récemment TZANCK a pu réunir 32 cas d'ictères parathérapeutiques ayant eu une terminaison fatale. La plupart étaient dus au novar.

De nombreux auteurs avaient par ailleurs signalé (HOFFMANN, CHABROL, GOLAY, LYNEL et HOCE, ABATUCCI, POLICARD et PINARD, PAUTRIER et LÉVY, RAVAUT) des cas d'ictères post-arsénicaux ayant entraîné la mort.

Parmi ces ictères, les uns sont tardifs, les autres précoces. L'époque où survient l'accident hépatique ne permet donc pas d'en prévoir à coup sûr la gravité. Cependant, il semble que l'ictère précoce soit plus particulièrement susceptible d'avoir une issue mortelle. Nous avons déjà mentionné celui du 10^e jour et de la 3^e piqûre.

En vérité, il ne faut pas considérer l'ictère comme une complication sérieuse en elle-même, mais plutôt comme un avertissement. D'ordinaire, la jaunisse apparaît et le traitement est interrompu aussitôt. L'ictère n'a été que le signe d'alarme nous permettant d'éviter des accidents qui auraient pu être plus graves.

Considérons l'ictère comme le premier échelon d'une série d'accidents de plus en plus graves. De nombreuses observations ont montré que les terminaisons mortelles s'étaient produites en cours de traitement et que ce traitement n'avait pas été interrompu malgré l'apparition de la jaunisse (SICARD, RAVAUT). La mort était alors survenue par hémorragies viscérales multiples, pur-

pura, polynévrite, déglobulisation, phénomènes d'ictère grave.

Donc l'ictère paraît imposer l'interruption rapide du traitement *en cours*. Le traitement pourra, en effet, être repris plus tardivement sans danger (MILIAN).

Enfin, avant de terminer ce chapitre, nous rappellerons encore que notre statistique portant sur 834 cas d'ictères parathérapeutiques *ne nous a pas fourni de cas mortel*.

En revanche et pour expliquer un tel fait, nous avons observé au dispensaire que, dans 25 % des cas, le départ définitif du malade a coïncidé avec l'apparition de l'ictère. Ce fait de pure statistique doit nous autoriser à penser que les cas d'ictères à évolution plus ou moins grave ont une issue qui n'a pas de témoin. Dans bien des cas et vraisemblablement dans les cas graves, le malade n'a pas été revu.

CONCLUSION

L'étude systématique des ictères survenus dans une période de 16 ans (de l'année 1912 à 1928) chez des syphilitiques traités au dispensaire Fracastor de l'hôpital Broca, et portant sur 834 cas, permet, mieux que la considération de chaque cas particulier, l'analyse pathogénique des réactions hépatiques de la chimiothérapie.

En effet, un même type clinique peut relever de mécanismes pathogéniques différents et inversement un même mécanisme peut donner lieu à des types cliniques divers. Ce sont alors les circonstances dans lesquelles survient la complication, l'apparition concomitante d'autres manifestations plus faciles à interpréter qui permettront, mieux que les signes tenant à l'ictère lui-même, de préciser la proportion des cas se rapportant aux diverses pathogénies envisagées.

Exceptionnels en dehors du novar, ces ictères peuvent apparaître pour n'importe quelle dose. Ils peuvent suivre la première piqûre et peuvent manquer après le traitement le plus intense et le plus prolongé.

Cette complication n'est pas plus rare chez les sujets jeunes et bien portants que chez les sujets vieux et tarés. C'est ainsi que cette complication a été observée chez 515 malades jeunes et 278 malades âgés.

Sur ces 834 ictères parathérapeutiques, le traitement a été repris dans 387 cas. Dans 297 cas, il a été supporté sans aucun

inconvenient. Dans 70 cas, au contraire, le traitement a dû être interrompu.

Des ictères absolument comparables peuvent survenir indépendamment de toute syphilis sous l'influence de ce traitement.

La fréquence des ictères post-arsenicaux varie beaucoup selon les années. Très fréquents au cours des années 1918-1919, ils sont manifestement en décroissance aujourd'hui. Cette notion souligne la nocivité indiscutable du produit lui-même, nocivité admise par tous les auteurs et que démontre la fréquence plus grande de certains ictères pour certaines séries médicamenteuses.

Ces données de pure statistique nous ont permis d'analyser chaque cas isolément :

1° La réaction d'Herxheimer existe. Nous n'en avons observé que deux cas typiques avec B.-W. positif, lésions syphilitiques apparaissant sous l'influence du traitement et disparition de ces lésions sous l'influence de la persistance du traitement ;

2° L'hépto-rechute est plus fréquente, nous en avons relevé 30 cas. Cette interprétation nécessite, pour être justifiée, les circonstances suivantes : syphilis virulente intensément, mais trop brièvement traitée, puis apparition d'un B.-W. redevenant positif en même temps que l'ictère apparaît, accompagné parfois d'autres manifestations de syphilis ;

3° Dans 252 cas, l'existence d'autres manifestations telles que l'urticaire, les arthralgies, les rashes divers, le purpura, la crise nitritoïde, permet de voir dans l'ictère une réaction absolument comparable à ces autres complications ;

4° Dans 524 cas, au contraire, l'interprétation est beaucoup plus difficile. Sur ces cas douteux, sept cependant peuvent être rapportés à l'intoxication en raison de tares antérieures existant chez ces sujets.

Dans 517 cas, au contraire, il est absolument impossible de conclure dans un sens ou dans l'autre. Ni l'intoxication, ni l'infection,

ni la réaction individuelle ne font leur preuve. Et ce sont les idées théoriques qui influent le plus et en dernière analyse sur le diagnostic.

Tout au plus peut-on constater dans ces cas que rien, en apparence, ne distingue un ictère de la chimiothérapie d'un ictère catarrhal spontané. Le véritable problème réside donc pour nous dans l'explication pathogénique de l'ictère catarrhal lui-même (TZANCK).

Vu : le Président de la thèse,
CARNOT.

Vu : le Doyen,
ROUSSY.

Vu et permis d'imprimer :
le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

1638. — Impr. de la Fac. de Méd., Jouve et Cie, 15, rue Racine. Paris. — 1-1936
